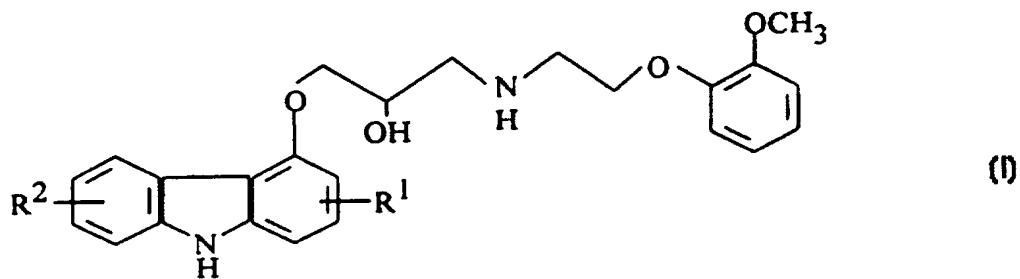


(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/40		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/02157 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Januar 1998 (22.01.98)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP97/03602		
(22) Internationales Anmeldedatum:	8. Juli 1997 (08.07.97)		
(30) Prioritätsdaten:	196 28 335.3 13. Juli 1996 (13.07.96) 197 24 752.0 24. April 1997 (24.04.97)	DE DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) Erfinder; und			Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OPITZ, Hans-Georg [DE/DE]; Im Netztal 46, D-69469 Weinheim (DE). SPONER, Gisbert [DE/DE]; Lessingstrasse 13, D-69514 Laudenbach (DE). WOOG, Heinrich [DE/DE]; Lindenstrasse 6, D-69514 Laudenbach (DE).			Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.
(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).			

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR TOPICAL APPLICATION CONTAINING AS AN ACTIVE INGREDIENT A CARBAZOLYL-(4)-OXY-PROPANOL AMINE DERIVATE

(54) Bezeichnung: TOPISCH EINSETZBARE PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNGEN ENTHALTEND ALS WIRKSTOFF EIN CARBAZOLYL-(4)-OXY-PROPANOLAMIN-DERIVAT



(57) Abstract

The invention concerns pharmaceutical formulations for topical application containing as an active ingredient a carbazolyl-(4)-oxy-propanol amine derivate of the general formula (I), in which R¹ and R² stand for, independently of one another, hydrogen or the hydroxy group, or their enantiomers, or their pharmacologically tolerated salts, such as carvedilol, for the treatment of peripheral circulatory disturbances, especially of the extremities, as well as of inflammations and open wounds.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft topisch einsetzbare pharmazeutische Formulierungen, enthaltend als Wirkstoff ein Carbazolyl-(4)-oxy-propanolamin-Derivat der allgemeinen Formel (I), in der R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder die Hydroxygruppe bedeuten, oder deren Enantiomere oder deren pharmakologisch verträgliche Salze, z.B. Carvedilol, zur Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen, insbesondere der Extremitäten, sowie von Entzündungen und offenen Wunden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

5

Topisch einsetzbare pharmazeutische Formulierungen
enthaltend als Wirkstoff ein
Carbazolyl-(4)-oxy-propanolamin-Derivat

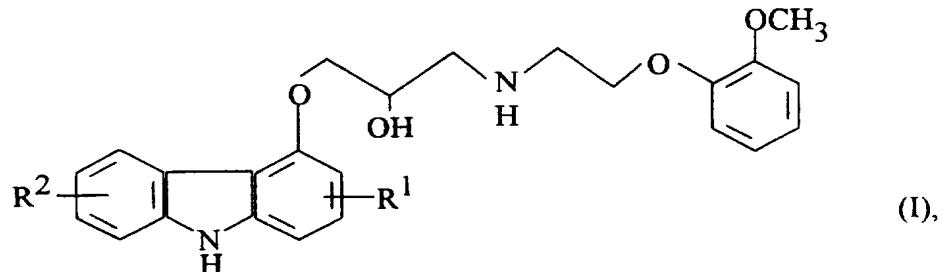
10

Beschreibung

15

Die vorliegende Erfindung betrifft topisch einsetzbare pharmazeutische Formulierungen, die als Wirkstoff ein Carbazolyl-(4)-oxy-propanolamin-Derivat der allgemeinen Formel I

20



25

in der R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder die Hydroxygruppe bedeuten, oder deren Enantiomere oder deren pharmakologisch verträgliche Salze enthalten.

30

Gegenstand der Erfindung sind auch neue Verwendungen dieser Formulierungen zur topischen Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen, insbesondere der Extremitäten, sowie von Entzündungen und Wunden der Haut.

Es ist bekannt, daß Carbazolyl-(4)-oxy-propanolamin-Derivate therapeutisch wirksame Verbindungen sind. So beschreibt EP 0 004 920 neben anderen Derivaten die racemische Verbindung der allgemeinen Formel I mit R¹ und R² als Wasserstoff (Carvedilol[®]) als Arzneimittel mit vasodilatierender und β -rezeptoren-blockierender Wirkung, die sich zur Behandlung und Prophylaxe von Kreislauf- und Herzerkrankungen, wie zum Beispiel Hypertension und Angina pectoris, eignet. Es werden enterale, parenterale und orale Darreichungsformen vorgeschlagen.

Racemische Verbindungen der Formel I werden auch von Yue et al. in „The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics“ 236 (1), Seiten 92-98 (1992) beschrieben. Die Autoren berichten, daß Carvedilol[®] und insbesondere in der Carbazolstruktur oder im Phenoxyring hydroxylierte Carvedilol-Abkömmlinge eine antioxidative Wirkung zeigen und die Lipidperoxidation hemmen.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I, ihre pharmakologisch verträglichen Salze, ihre Enantiomeren oder deren pharmakologisch verträgliche Salze zur topischen Behandlung lokal peripherer Durchblutungsstörungen, insbesondere der Extremitäten, eingesetzt werden können.

Periphere Durchblutungsstörungen der Extremitäten, insbesondere der Finger und Zehen, gehen oftmals mit Gefühlslosigkeit der Extremitäten, stark eingeschränkter Beweglichkeit und Schwellungen einher. Der Schweregrad der Durchblutungsstörungen ist sehr unterschiedlich und kann verschiedene Ursachen haben. Gehäuft auftretende vaso-spastische Attacken werden mit Kalziumantagonisten bzw. Nitroverbindungen behandelt, die durch ihre gefäßrelaxierende Wirkung zu einer verbesserten Durchblutung führen können. Sind Ruheschmerzen oder akrale Nekrosen für den Patienten symptomatisch, wird Prostaglandin E₁ intravenös

verabreicht oder die Fließbedingungen des Blutes durch kontrollierte Absenkung des Fibrinogens, etwa durch subkutane Schlangengiftapplikation oder Hämodilutionsbehandlung, verbessert. Diese Methoden sind nur bedingt wirksam (z.B. 5 Toleranzentwicklung gegenüber Nitropräparaten) bzw. sehr aufwendig oder mit Nebenwirkungen versehen.

Es zeigte sich, daß die erfindungsgemäße, einfach durchzuführende topische Anwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sowohl zu einer generellen Durchblutung als auch zu einer Abschwellung der betroffenen Extremitäten 10 führt. Erfindungsgemäß bevorzugt wird Carvedilol* (1-[Carbazolyl-(4)-oxy]-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]-propanol-(2)) oder die im Carbazol-Rest durch eine Hydroxygruppe substituierten Verbindungen (R¹ oder R² = OH) eingesetzt. Besonderes bevorzugt sind solche hydroxylierten 15 Carbazol-Derivate, deren Hydroxygruppe in den Positionen 1, 3, 6 oder 8 des Carbazolringes sitzt. Ganz besonders geeignet sind die Verbindungen mit Hydroxygruppe in 1- oder 20 3-Position des Carbazolringes.

Ferner wurde gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch zur Behandlung von Entzündungen und offenen Wunden der Haut eingesetzt werden können.

25 Entzündungen der Haut machen weit über 50 % aller Hauterkrankungen aus. Ihre typischen Symptome sind Rötung der Haut, Bildung von Bläschen bzw. übermäßige Verhornung, Elastizitätsverlust der Haut, Aufreißen der Haut, offene 30 blutige Wunden, Entzündungen.

Therapeutisch werden vorwiegend hydrocortisonhaltige Salben, Lichtbestrahlung und Präparate aus Kohlenteer verwendet. In besonders schweren Fällen werden anti-Metaboliten wie Methotrexat bzw. Immunsuppressiva wie Cyclosporin A bzw. FK506 eingesetzt. Diese Therapeutika sind nur 35

bedingt wirksam, nicht selten haben sie keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf.

Es zeigte sich, daß die erfindungsgemäße, einfach durchzuführende topische Anwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zu einer Entzündunshemmung und Wundheilung der Haut führt. Erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzt werden ebenfalls Carvedilol* (1-[Carbazolyl-(4)-oxy-]-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]-propanol-(2)) oder die im Carbazol-Rest durch eine Hydroxygruppe substituierten Verbindungen (R^1 oder $R^2 = OH$). Besonderes bevorzugt sind solche hydroxylierten Carbazol-Derivate, deren Hydroxygruppe in den Positionen 1, 3, 6 oder 8 des Carbazolringes sitzt. Ganz besonders geeignet sind die Verbindungen mit Hydroxygruppe in 1- oder 3-Position des Carbazolringes.

Die Herstellung der in der Erfindung verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel I ist an sich bekannt. So wird in EP 0 004 920 die Herstellung der racemischen Verbindungen der Formel I mit R^1 und R^2 als Wasserstoff beschrieben, deren Auftrennung in die optisch aktiven Formen nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden kann. EP 0 127 099 beschreibt die asymmetrische Synthese von R- und S-Carbazolderivaten der allgemeinen Formel I mit den Resten R^1 und R^2 als Wasserstoff, wobei die Enantiomeren in hoher optischer Reinheit erhalten werden.

Auch die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten, im Carbazolrest hydroxylierten Verbindungen der Formel I ist an sich bekannt und WO-A-94/12178 beschrieben. Die Auftrennung der Racemate in die optisch aktiven Formen wird nach üblichen Methoden (Salzbildung mit optisch aktiven Säuren) durchgeführt. Die Trennung der Racemate in die Enantiomeren kann auch analytisch, semipräparativ und präparativ chromatographisch auf geeigneten optisch aktiven Phasen mit gängigen Elutionsmitteln durchgeführt werden.

Als optisch aktive Phasen eignen sich beispielsweise optisch aktive Polyacrylamide oder Polymethacrylamide, z.T. auch an Kieselgel (z. B. ChiraSpher® von Merck, Chiralpak® OT/OP von Baker), Celluloseester/-carbamate (z.B Chiracel® OB/OY von Baker/Daicel), Phasen auf Cyclodextrin- oder Kronenetherbasis (z.B. Crownpak® von Daicel) oder mikrokristallines Cellulosetriacetat (Merck).

Gewünschtenfalls können die erhaltenen Carbazol-Derivate der allgemeinen Formel I in pharmakologisch verträgliche Salze überführt werden, indem man sie - vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel - mit der äquivalenten Menge einer anorganischen oder organischen Säure, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure oder Benzoesäure umsetzt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln zur topischen Anwendung werden die Carbazol-Derivate der Formel I, ihre Enantiomeren oder pharmakologisch verträglichen Salze in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen als Creme, Salbe, Gel, Lotion, Lösung oder Spray formuliert. Die Arzneimittel enthalten eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I in einer Gesamtmenge von 0,5-2 Gew.%.

Geeignete Grundlagen für Salben, Cremes oder Gele sind beispielsweise Vaseline, Paraffine, wie Hartparaffin, oder dickflüssiges Paraffin, mittelkettige Triglyceride, natürliche Wachse, Wollwachs, Isopropylmyristat, hochdisperses Siliciumdioxid, Bentonit, Stärke, Alginate, Cellulose und Celluloseether, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyethylenglykole und andere.

Geeignete Lösungsmittel für Lotionen und Lösungen sind Wasser oder Wasser-Alkohol-Mischungen.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Mittel erfolgt durch Auftragen auf die Haut. Die aufgetragene Menge an Arzneimittel beträgt im allgemeinen etwa 0,01-10 mg/cm² Haut.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutischen Formulierungen werden insbesondere zur Behandlung der Raynaud'schen Krankheit, von Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes, chronische Polyarthritis, progressiver systemischer Sklerose), dem Sjorgen-Syndrom, der Thrombangitis obliterans sowie der diabetischen Polyneuropathie eingesetzt.

10 15 Ferner werden die Verbindungen der Formel I und die erfindungsgemäßen Formulierungen zur Behandlung von Dermatitiden und Ekzemen, insbesondere der Schuppenflechte und Neurodermitis eingesetzt.

20 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie darauf einzuschränken.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

25 Salbe mit folgender Zusammensetzung:

Carvedilol wird mit einer Strahlemühle oder mittels einer anderen Vorrichtung mikronisiert. Die erhaltene Mahlung soll zu 90 % Partikel der Größe 1 - 10 µm enthalten.

30 35 100 g des mikronisierten Wirkstoffes werden mit 300 g Salbengrundlage, z. B. mit Lanolin zerrieben, über einen Walzenstuhl gegeben und auf diese Weise wird eine Verreibung hergestellt.

Die so erhaltene Verreibung wird auf 10 kg mit Lanolin oder einer anderen Salbengrundlage aufgefüllt, kräftig durchgeführt und über den Walzenstuhl zur Homogenisierung gegeben. Diese homogene Masse wird in Tuben abgefüllt. Die Tuben werden gefalzt und mit einer Spezialmaschine verschlossen.

5 **Beispiel 2:**

10 Eine Patientin mit diagnostizierter sekundärer Raynaud'scher Krankheit, d.h. mit schweren Durchblutungsstörungen der Finger, wurde über 4 Wochen mit einer Formulierung gemäß Beispiel 1 behandelt. Die Salbe wurde auf die Haut aufgetragen und konnte während der Nacht ca. 9 Stunden 15 einwirken. Nach wenigen Tagen waren die Hände normal funktionsfähig, d.h., die gehäuft auftretende Gefülslosigkeit der Finger, ihre stark eingeschränkte Beweglichkeit und die Schwellungen waren verschwunden.

20

Beispiel 3:

Ein Patient mit diagnostizierter Psoriasis, dessen Handflächen stark verhornt waren und tiefe blutige Einrisse bzw. 25 Wunden aufwiesen, wurde über vier Wochen mit einer Formulierung gemäß Beispiel 1 behandelt.

30

Die Salbe wurde während des Tages regelmäßig auf die Hand aufgetragen. Nach drei Wochen waren die Wunden der Hand geschlossen. Das Erscheinungsbild der Haut war weitgehend normal, und die Hand war normal funktionsfähig.

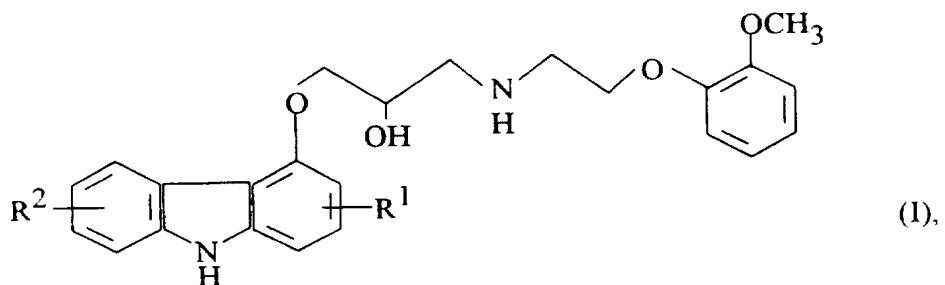
Beispiel 4:

Ein Patient mit diagnostiziertem Lupus erythrematodes, dessen Fingerkuppen tiefe, offene Risse aufwiesen, wurde über 5 drei Wochen mit einer Formulierung gemäß Beispiel 1 behandelt.

Die Salbe wurde während des Tages regelmäßig auf die Hand aufgetragen. Nach drei Wochen waren die Wunden geschlossen, 10 die Finger schmerzfrei und die Hand funktionsfähig.

Patentansprüche

5 1. Topisch einsetzbare pharmazeutische Formulierung, enthaltend als Wirkstoff ein Carbazolyl-(4)-oxypropanolamin-Derivat der allgemeinen Formel I



10 in der R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder die Hydroxygruppe bedeuten,

15 oder deren Enantiomere oder deren pharmakologisch verträgliche Salze

zur Herstellung von Arzneimitteln.

20 2. Pharmazeutische Formulierung zur topischen Behandlung gemäß Anspruch 1, enthaltend 0,5 - 5 Gew.-% des Wirkstoffes.

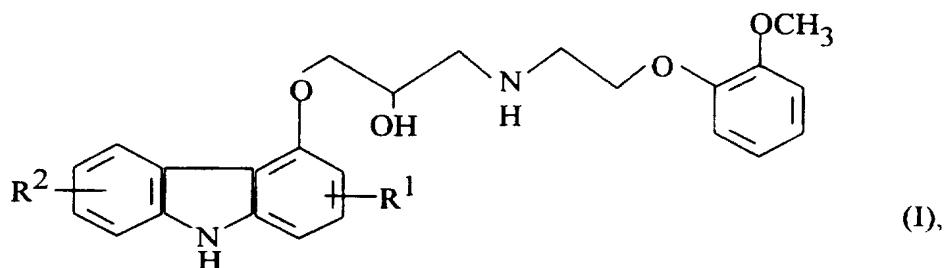
25 3. Formulierung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung, in der R¹ und R² Wasserstoff sind, eingesetzt wird.

4. Formulierung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung, in der R¹ die Hydroxygruppe ist und R² Wasserstoff bedeutet, eingesetzt wird.

5

5. Verwendung von Carbazolyl-(4)-oxy-propanolamin-Derivaten der allgemeinen Formel I

10



15 in der R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder die Hydroxygruppe bedeuten,

oder deren Enantiomere oder deren pharmakologisch verträgliche Salze

20

zur Herstellung von Arzneimitteln zur topischen Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen, insbesondere der Extremitäten.

25

6. Formulierung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung, in der R¹ und R² Wasserstoff sind, eingesetzt wird.

7. Formulierung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung, in der R¹ die Hydroxygruppe ist und R² Wasserstoff bedeutet, eingesetzt wird.

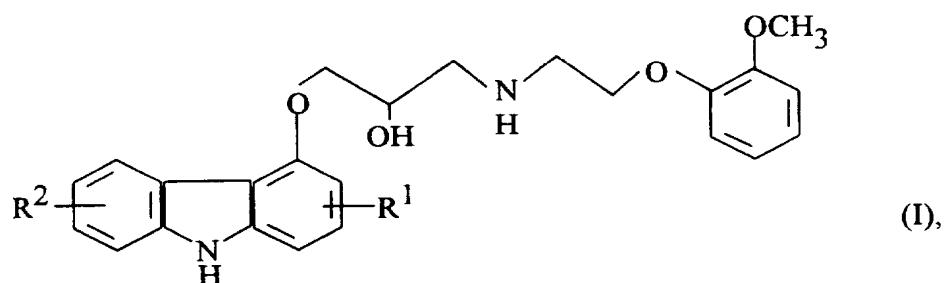
5

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen zur Behandlung der Psoriasis und zur Behandlung von Neurodermitis eingesetzt werden.

10

9. Verwendung von Carbazolyl-(4)-oxy-propanolamin-Derivaten der allgemeinen Formel I

15



in der R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder die Hydroxygruppe bedeuten,

20

oder deren Enantiomere oder deren pharmakologisch verträgliche Salze

25

zur Herstellung von Arzneimitteln zur topischen Behandlung von Entzündungen und Wunden der Haut.

10. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung, in der R¹ und R² Wasserstoff sind, eingesetzt wird.
- 5 11. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung, in der R¹ die Hydroxygruppe ist und R² Wasserstoff bedeutet, eingesetzt wird.
- 10 12. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen zur Behandlung der Psoriasis und zur Behandlung von Neurodermitis eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/03602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 33 19 027 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 29 November 1984 *see page 8, lines 30-32; page 4 - page 5, line 18 * ---	1,3
X	WO 94 12178 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;BARONE FRANK C (US); FEUERSTEIN GIORA (US) 9 June 1994 cited in the application *see page 7, penultimate paragraph* ---	1,4
A	DE 23 37 154 A (SCHERING AG) 6 February 1975 * see page 5, 3rd paragraph; claim 1 * ---	1-12 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

23 October 1997

Date of mailing of the international search report

13.11.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Iser, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/03602

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RUFFOLO ET AL.: "Hemodynamic differences between carvedilol and labetalol in the cutaneous circulation" EUR. J. CLIN. PHARMACOL., vol. 38, no. Supp2, 1990, pages S112-S114, XP002044359 * see abstract, and last paragraph of page S113, right-hand column * -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/03602

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3319027 A	29-11-84	AU 551116 B AU 2848084 A CA 1259071 A CA 1257279 C DK 91393 A DK 255184 A EP 0127099 A JP 1818634 C JP 5027622 B JP 59222473 A JP 1917129 C JP 5208957 A JP 6013508 B US 4824963 A US 4985454 A US 4697022 A US 5071868 A	17-04-86 29-11-84 05-09-89 11-07-89 06-08-93 27-11-84 05-12-84 27-01-94 21-04-93 14-12-84 23-03-95 20-08-93 23-02-94 25-04-89 15-01-91 29-09-87 10-12-91
WO 9412178 A	09-06-94	AU 673882 B AU 5732394 A CA 2150695 A CN 1098908 A EP 0671914 A JP 8503711 T ZA 9308897 A	28-11-96 22-06-94 09-06-94 22-02-95 20-09-95 23-04-96 01-08-94
DE 2337154 A	06-02-75	AT 342583 B AU 7133374 A BE 817816 A BG 25793 A CA 1053682 A CH 619213 A CS 190431 B DK 388074 A FR 2237628 A GB 1482771 A JP 50069072 A NL 7409715 A SE 396602 B SE 7409330 A	10-04-78 22-01-76 20-01-75 12-12-78 01-05-79 15-09-80 31-05-79 03-03-75 14-02-75 17-08-77 09-06-75 21-01-75 26-09-77 20-01-75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/03602

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2337154 A		US 3956295 A US 4057640 A ZA 7404608 A	11-05-76 08-11-77 27-08-75
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/03602

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 33 19 027 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 29. November 1984 *siehe Seite 8, Zeilen 30-32; Seite 4 - Seite 5, Zeile 18 * ---	1,3
X	WO 94 12178 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;BARONE FRANK C (US); FEUERSTEIN GIORA (US) 9.Juni 1994 in der Anmeldung erwähnt * siehe Seite 7, vorletzter Absatz * ---	1,4
A	DE 23 37 154 A (SCHERING AG) 6.Februar 1975 * siehe Seite 5, 3. Absatz; Anspruch 1 * --- -/-	1-12

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ⁴ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1 Datum des Abschlusses der internationalen Recherche
23. Oktober 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
13. 11. 97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter
Isert, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/03602

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>RUFFOLO ET AL.: "Hemodynamic differences between carvediolol and labetalol in the cutaneous circulation" EUR. J. CLIN. PHARMACOL., Bd. 38, Nr. Supp2, 1990, Seiten S112-S114, XP002044359 * siehe Zusammenfassung, und letzter Absatz auf Seite S113, rechte Spalte *</p> <p>-----</p>	1-12
1		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/03602

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3319027 A	29-11-84	AU 551116 B AU 2848084 A CA 1259071 A CA 1257279 C DK 91393 A DK 255184 A EP 0127099 A JP 1818634 C JP 5027622 B JP 59222473 A JP 1917129 C JP 5208957 A JP 6013508 B US 4824963 A US 4985454 A US 4697022 A US 5071868 A	17-04-86 29-11-84 05-09-89 11-07-89 06-08-93 27-11-84 05-12-84 27-01-94 21-04-93 14-12-84 23-03-95 20-08-93 23-02-94 25-04-89 15-01-91 29-09-87 10-12-91
-----	-----	-----	-----
WO 9412178 A	09-06-94	AU 673882 B AU 5732394 A CA 2150695 A CN 1098908 A EP 0671914 A JP 8503711 T ZA 9308897 A	28-11-96 22-06-94 09-06-94 22-02-95 20-09-95 23-04-96 01-08-94
-----	-----	-----	-----
DE 2337154 A	06-02-75	AT 342583 B AU 7133374 A BE 817816 A BG 25793 A CA 1053682 A CH 619213 A CS 190431 B DK 388074 A FR 2237628 A GB 1482771 A JP 50069072 A NL 7409715 A SE 396602 B SE 7409330 A	10-04-78 22-01-76 20-01-75 12-12-78 01-05-79 15-09-80 31-05-79 03-03-75 14-02-75 17-08-77 09-06-75 21-01-75 26-09-77 20-01-75

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/03602

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2337154 A		US 3956295 A US 4057640 A ZA 7404608 A	11-05-76 08-11-77 27-08-75
<hr/>			